

DD66175

Patent number: DD66175
Publication date: 0000-00-00
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international:
- european:
Application number: DDD66175 00000000
Priority number(s):

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DD66175

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 22. III. 1968 (WP 12 p / 131 014)

Priorität: —

Ausgabetag: 05. IV. 1969

Kl.: 12 p, 2

IPK.: C 07 d

DK.:

Erfinder zugleich Inhaber:

Dipl.-Chem. Dr. Heinz Tönjes, Radebeul
Dipl.-Chem. Dr. Kartheinz Heldenbluth, Radebeul
Dr. Joachim Schmidt, Magdeburg

Verfahren zur Herstellung von β -Isoindolinoketonen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β -Isoindolinoketonen, der allgemeinen Formel I, wobei Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe, R₁ für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest, R₂ für Wasserstoff, Niederalkyli-, Aryloxygruppen stehen und R₃ einen Alkyli-, Alkyl- oder substituierten oder unsubstituierten Arylrest bedeutet, wobei R₂ und R₃ auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechsring geschlossen sein können.

N-substituierte β -Aminoketone sind mit verschiedenen Indikationen in die Therapie eingeführt worden, so als Lokalanästhetika, Analgetika oder antiallergische Verbindungen, β -Aminoketone, die sich vom Isoindolin ableiten, wurden jedoch noch nicht beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I (siehe Blatt I, Formeln I bis V) wertvolle pharmakologische Eigenschaften zeigen; ferner sind wichtige Vorprodukte zur Herstellung von Isoindolinopropionalen. Erfindungsgemäß erhält man die β -Isoindolinoketone in der Weise, daß man entweder

a) ein Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C an ein α, β -ungeättigtes Keton der Formel III addiert
oder, falls Y für Wasserstoff steht,
b) ein β -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Trifluoammonium bei 60 bis 100°C mit o-Xylenchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt,
oder, falls R₂ für Wasserstoff steht,
c) das Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff

oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin R₆ und R₇ die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineraläsure und unter Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.

In den nachfolgenden Beispielen wird das erfindungsgemäß Verfahren näher erläutert:

Beispiel 1:

1a Ein Gemisch von 15,6 g Isoindolin-hydrochlorid, 4,5 g Paraformaldehyd, 15,5 g 4-Chloracetophenon, 100 ml abs. Äthanol und 0,25 ml konz. HCl wird 2 bis 3 Std. am Rückfluß gekocht, wobei man nach etwa 30 Min. weitere 3 g Paraformaldehyd zusetzt. Nach dem Erkalten wird das Hydrochlorid abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

β -Isoindolin-4-chlorpropiophenon-hydrochlorid
F 213 bis 215°C (aus Äthanol oder Wasser)
C₁₄H₁₁ClNO (322, 23); berechnet N 4,35%, gefunden
N 4,47%.

Beispiel 2:

1b Ein Gemisch von 39,33 g 5-Nitroisoindolin-sulfat, 44 g Aceton, 17,5 ml 40%iger Formaldehydlösung und 50 ml Wasser wird 6 Std. am Rückfluß gekocht; nach Verteilen des überschüssigen Acetans im Vakuum wird mit Äther überschichtet und unter guter Kühlung abkristallisiert. Aus dem Ätherextrakt fällt man mit trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid und kristallisiert aus Äthanol um.
5- β -Nitroisoindolin-(2)-butanon-(2)-hydrochlorid; Zers. ab

170 °C.
 $C_{18}H_{12}ClN_2O_2$ (270,72); berechnet N 10,35%, gefunden N 10,60%.

Beispiel 3:

Zur Lösung von 7,9 g o-Xylylenbromid in 20 ml Dimethylformamid tropft man unter Röhren bei Raumtemperatur das Gemisch von 4,5 g β -Aminopropiophenon, 5 ml Dimethylformamid und 12 ml Triethylamin, wobei die Temperatur auf etwa 60 °C ansteigt; man führt noch 2 Std. bei 40 bis 60 °C, verdünnt mit Wasser auf 150 ml und extrahiert erschöpfend mit Benzol. Aus der benzalischen Lösung erhält man mit trockenem Chlorwasserstoff das Hydrochlorid, das aus wenig Athanol/Aceton (3 : 1) umkristallisiert wird.
 $C_{18}H_{12}ClNO$ (287,77); berechnet N 4,86%, gefunden N 4,74%.

Beispiel 4:

Zu 41,6 g Benzalacetophenon tropft man unter Röhren bei Raumtemperatur 24 g Isolindolin und erwärmt anschließend 2 Std. auf dem Dampfbad; nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und umkristallisiert.
(2-Isolindolino-2-phenyläthyl)-phenylketon; F.: 124 bis 126 °C (aus Essigester) $C_{20}H_{16}NO$ (327,40)

C H N

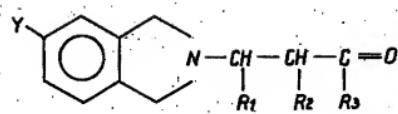
berechnet	84,70	6,47	4,28
gefunden	84,37	6,48	4,51

4
Weitere Beispiele für Verfahrensprodukte der Formel I finden sich in der Tabelle.

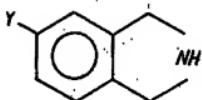
Patentspruch:

Verfahren zur Herstellung von β -Isolindolinketonen der allgemeinen Formel (siehe Blatt I, Formeln I bis V), worin Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe, R₁ für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest, R₂ für Wasserstoff-, Niederalkyl- oder Aryloxygruppen stehen und R₃ einen Alkyl-, Alkoxyl- oder substituierten oder unsubstituierten Aryl-Rest bedeutet, wobei R₂ und R₃ auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechsring geschlossen sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder
a) ein Isolindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C an ein α,β -ungesättigtes Keton der Formel III addiert oder, falls Y für Wasserstoff steht,
b) ein β -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Triethylamin bei 60 bis 100 °C mit o-Xylylenchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt oder, falls R₁ Wasserstoff bedeutet,
c) das Isolindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin R₂ und R₃ die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineralsäure und Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.

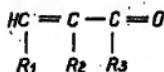
Hierzu 1 Blatt Formeln, 1 Blatt Tabellen



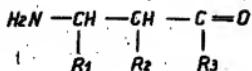
(I)



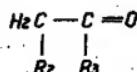
(II)



(III)



(IV)



(V)

Tabelle:
Weitere Verfahrensprodukte der allgemeinen Formel I

Bei- spiel	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Schmp. °C (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N-Best. ber./gef.
5	H	H	H	-CH ₃	165 bis 167 (Athanol/ Aceton)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO (225,71)	6,21 6,04
6	H	H	-CH ₃	-CH ₃	118 bis 120 (Aceton)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO (239,73)	5,84 5,87
7	H	H	-	(CH ₃) ₂	180 bis 183 (Athanol)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO (265,77)	5,27 5,30
8	-NO ₂	H	H	-C ₆ H ₅	270 (Zers.) (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ (332,79)	8,42 8,62
9	H	H	H	-C ₆ H ₇	169 bis 172 (Butanol)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO (337,83)	4,14 3,92
10	H	H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	85 bis 86 (Petroldither)	C ₁₃ H ₁₅ NO (265,32)	5,28 4,95
11	H	H	H	-C ₆ H ₅ -p-OH	204 bis 208 (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (303,77)	4,61 4,70
12	H	H	H	-C ₆ H ₅ -p-OCH ₃	201 bis 205 (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (317,80)	4,41 4,10
13	H	H	H	-C ₆ H ₅ -p-OC ₆ H ₅	164 (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (345,86)	4,06 4,14
14	-NO ₂	H	H	-C ₆ H ₅ -p-OC ₆ H ₅	205 bis 208 (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ (390,86)	7,17 7,13
15	H	H	H	-C ₆ H ₅ -p-OC ₆ H ₅	148 (Wasser)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (359,87)	3,90 3,78
16	H	H	H	-C ₆ H ₅ -3,4- (OC ₆ H ₅) ₂	195 bis 200 (Athanol)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (347,83)	4,03 3,97
17	H	H	-OC ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	163 bis 164 (Dioxan)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (379,88)	3,69 3,47
18	H	H	-OC ₆ H ₅ p-Cl	-C ₆ H ₅	152 bis 153 (Essigester)	C ₁₃ H ₁₅ ClNO ₂ (414,32)	3,38 3,59